



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0114896
(43) 공개일자 2007년12월05일

(51) Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/54 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0048521

(22) 출원일자 2006년05월30일

심사청구일자 2006년05월30일

(71) 출원인

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 서석동 375, 조선대학교 산학기
획팀

(72) 발명자

최후균

광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3-1408

한효경

대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 510동
801호

강건욱

광주광역시 북구 두암동 968-1 주공아파트 112동
1404호

(74) 대리인

이병현

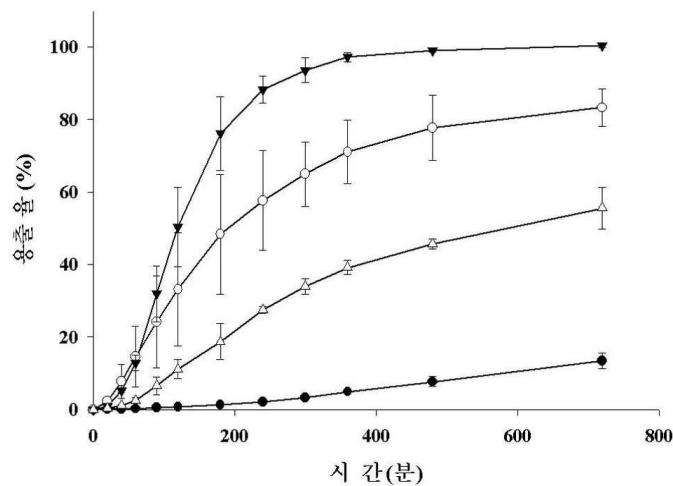
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 멜록시캄의 에탄올아민염 및 이를 함유하는 약제학적조성물

(57) 요약

본 발명은 멜록시캄의 흡수 속도를 개선시킨 신규염과 그의 제조방법 및 이들염을 유효성분으로 함유하는 경구용 또는 주사용 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 비스테로이드성 소염진통제인 멜록시캄의 용해도와 용출속도를 현저하게 개선시켜 작용발현시간을 최소화시키기 위하여 멜록시캄에 염화제를 가하여 제조한 멜록시캄모노에탄올아민염, 멜록시캄디에탄올아민염 또는 멜록시캄트리에탄올아민염과 이를 제조하는 방법 및 이들염을 함유하는 경구용 또는 주사용 제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1

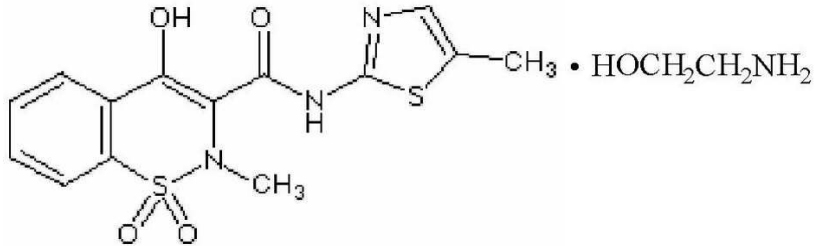


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표기되는 멜록시캄의 모노에탄올아민염.

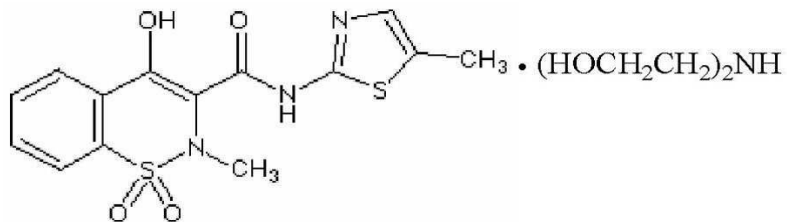
[화학식 1]



청구항 2

하기 화학식 2로 표기되는 멜록시캄의 디에탄올아민염.

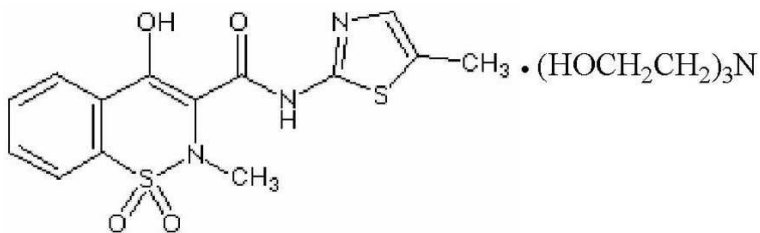
[화학식 2]



청구항 3

하기 화학식 3으로 표기되는 멜록시캄의 트리에탄올아민염.

[화학식 3]



청구항 4

제1항 내지 제3항중 어느 한항의 화합물을 유효성분으로 함유하는 비스테로이드 소염진통제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 제형이 경구용인 비스테로이드 소염진통제.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 제형이 주사용인 비스테로이드 소염진통제.

청구항 7

멜록시캄을 에탄올, 아세톤 또는 메탄올에서 선택되는 유기용매에 분산 또는 용해시키고 여기에 모노에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민을 가하여 멜록시캄의 모노에탄올아민염, 디에탄올아민염 또

는 트리에탄올아민염을 제조하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <9> 본 발명은 멜록시캄의 흡수 속도를 개선시킨 신규염과 그의 제조방법 및 이들염을 유효성분으로 함유하는 경구용 또는 주사용 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 비스테로이드성 소염진통제인 멜록시캄의 용해도를 증진시키고 흡수속도를 개선시켜 작용발현 시간을 촉진시키기 위하여 멜록시캄에 에탄올아민류의 염화제를 가하여 얻은 멜록시캄모노에탄올아민염, 멜록시캄디에탄올아민염 및 멜록시캄트리에탄올아민염과 이들을 활성성분으로 함유하는 경구용 또는 주사용 조성물에 관한 것이다.
- <10> 비스테로이드성 소염진통제의 하나인 멜록시캄은 근육통, 골관절염 및 류마티스성 관절염 등에 우수한 효과를 나타내어 널리 사용되고 있다. 한편 멜록시캄은 경구투여시 흡수가 잘 되는 편이나 낮은 용해도로 인하여 흡수속도가 느려 통상 최대혈중농도에 도달하는데 5시간 이상이 걸린다. 소염진통제의 경우 환자의 통증을 빠르게 감소시켜야 하며 이를 위하여 멜록시캄의 경우 근육주사로 먼저 투여한 후 경구제제를 투여하는 방법을 사용하기도 한다. 그러나 주사제의 사용은 부작용이 우려되며 병원을 방문해야 하는 등의 불편한 점이 많이 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 멜록시캄의 용출율을 향상시키고자 다양한 방법이 시도 되고 있다. 한국특허 공개 제 73255호는 난용성 약물을 부분이온화하고 용매와 계면활성제를 사용하여 약물의 용해도를 증가시키는 방법을 개시하고 있으나 제제 중의 용해도를 증가시켜도 체내에서 다시 침전될 수 있는 문제점을 가지고 있다.
- <11> 한국특허 제 477376호는 수용성 아미노산, 에탄올, 프로필렌글리콜, 정제수 및 디에탄올아민과 멜록시캄을 혼합 후 휘발시킨 멜록시캄 가용화 복합체액을 부형제와 혼합하여 경구용 제제를 제조하는 방법이 개시되어 있으나 일차 방치 후 사용하는 등 과정이 복잡하며 용출을 개선의 정도가 미약한 편이다.
- <12> 국제특허 제 990998호는 사이클로텍스트린과 멜록시캄 복합체를 제조하여 용해도와 생체내이용율을 증가시킬 수 있는 방법을 개시하고 있으나 pH 7.6에서 용출속도의 증가가 3배 이하로 효과가 매우 미약하다.
- <13> 국제특허 제 9949867호는 멜록시캄의 글루카민염을 이용하여 흡수를 증진시키는 방법을 개시하고 있으나 최대혈중농도에 도달하는 시간이 약 2시간으로 비교적 긴 편이며 흡수성 등의 문제점도 가지고 있다.
- <14> 한편 멜록시캄과 유사한 구조를 가진 피록시캄의 용해성과 물리화학적 안정성을 개선시키기 위한 에탄올아민 또는 디에탄올아민 염화물의 제조방법에 관한 발명은 EP 제 0123520호, 미합중국 특허 제 4434164호에 개시되어 있으나 피록시캄의 경우 이러한 염화물을 사용하면 용해도와 생체내이용율은 개선시킬 수 있으나 최대혈중농도에 도달하는 시간은 단축시킬 수 없음이 보고되어 있다[참고문헌 Hye-Sun Gwak, Jun-Shik Choi, Hoo-Kyun Choi, Enhanced bioavailability of piroxicam via salt formation with ethanolamines, Int. J. Pharm, 297(1-2), 156-161, 2005].

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

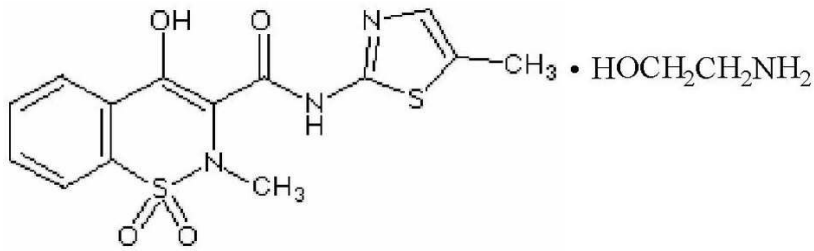
- <15> 이에 본 발명자들은 치료효과를 극대화하기 위한 멜록시캄의 용출속도 및 흡수속도의 개선에 대하여 집중 연구한 결과 멜록시캄의 새로운염인 모노에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민염을 이용하면 최대혈중농도에 도달하는 시간을 획기적으로 단축시켜 빠른 소염진통효과를 기대할 수 있으며, 4시간까지의 초기 생체내이용율은 유의성있게 개선시키나 24시간까지의 전체적인 생체내이용율은 변화시키지 않는 매우 바람직한 치료 효과를 기대할 수 있음을 알게 되었다.
- <16> 따라서, 본 발명의 목적은 멜록시캄의 낮은 용해도로 인한 작용발현시간의 지연을 획기적으로 단축시켜 환자들의 통증을 빠른시간에 경감시켜주며 우수한 치료효과를 거둘 수 있는 멜록시캄의 새로운염을 제공하는 데 그 목적이 있다. 또한 상기와 같이 증가된 용해도를 바탕으로 주사제로 사용할 수도 있다.

발명의 구성 및 작용

- <17> 본 발명은 비스테로이드성 소염진통 성분인 멜록시캄의 모노에탄올아민염, 디에탄올아민염 또는 트리에탄올아민

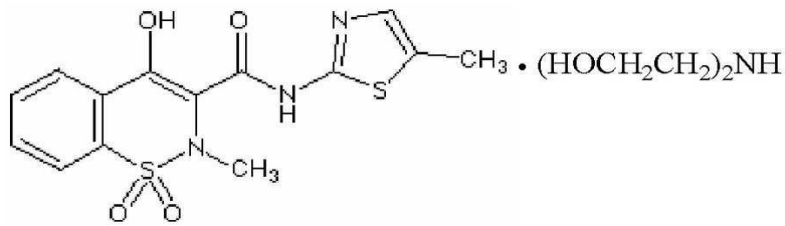
염의 제조 방법 및 이들을 활성성분으로 하는경구용 또는 주사용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 1



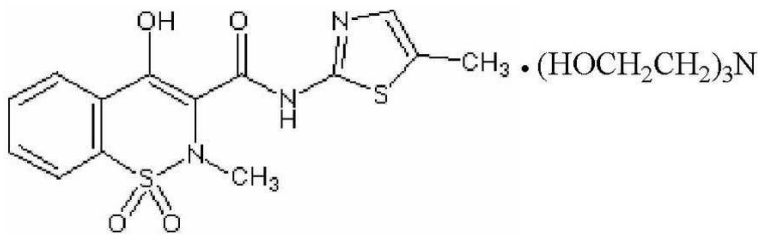
<18>

화학식 2



<19>

화학식 3



<20>

<21> 이와 같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

<22> 본 발명에 있어서 염화제는 아민기를 갖는 화합물로서 양이온성을 가지며, 멜록시캄은 pKa값(pKa₁=1.09, pKa₂=4.18)을 두개 갖는 양쪽성 이온이다.[참고문헌 P. Luger, K. Daneck, W. Engel, G. Trummlitz, K. Wagner, Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID, Eur. J. Pharm. Sci. 4(3), 175-187, 1996] 일반적으로 양쪽성 이온은 분자내 상대전하를 가지고 있어서 분자간 다극성 모멘트가 큰 화합물은 낮은 용해도를 나타내며 그로 인한 생체막에서의 흡수가 매우 낮다. 양쪽성 이온으로서 멜록시캄은 염기성 하에서는 음이온이 되며, 상기 양이온은 멜록시캄과 염을 형성함으로써 전기적으로 중성을 띄어 물리화학적으로 안정된 성질을 갖게 되며 약물의 구조적 변형 없이 소수성의 위장관벽을 쉽게 통과할 수 있는 성질을 획득하게 된다. 또한 염을 형성함으로써 멜록시캄의 낮은 용해성을 향상시켜 위장관에서 농도구배를 크게 증진시켜 흡수를 촉진시킬 수 있다.

<23> 상기 아민기를 갖는 염화제는 일차아민, 이차아민, 삼차아민으로 바람직하게는 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민으로 구성된 군에서 선택되는 것이다. 상기 염화제는 멜록시캄 베이스에 당량적으로 반응하여 염을 형성한다. 각 염의 용출속도는 함량에 따라서 다소 다르게 나타나나 모든 경우에 멜록시캄보다 훨씬 개선된 빠른 용출을 나타낼 수 있다.

<24> 한국 특허 제 477376호는 글리신 등의 수용성 아미노산, 에탄올 및 프로필렌글리콜에 디에탄올아민을 첨가하여 경구용 제제를 제조하는 방법이 개시되어 있으나 여기서 디에탄올아민은 프로필렌글리콜과 함께 단순히 멜록시캄의 용해성을 향상시키는 용해보조제로서 이용한 것이었다. 한국특허 공개 제 73255호에서도 다수의 난용성 산성약물을 예로 들어 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등의 염기화합물을 가하면 용출율이 향상된다고 하였으나 산성 약물에 염기성 성분을 가하면 용출속도가 증진됨은 전문적 지식을 가진 당해업자라면 쉽게 알 수 있는 사실이다. 그러나 산성약물에 염기성 성분을 가하여도 흡수속도가 증진될 수 있는지 및 어떠한 염화물이 가장 바람직할 것인지는 당해업자도 예측하기 어렵다.

- <25> 유럽특허 제 123520호에서는 피록시캄의 에탄올아민염을 제조하기 위하여 용매에 담체와 모노에탄올아민을 가한 후 질소 기체하에서 장시간 동안 가열하는 등 제조공정이 매우 복잡하며 제조 원가가 많이 드는 방법을 사용하고 있다.
- <26> 미합중국특허 제 4434164호에서는 피록시캄과 모노에탄올아민을 물에 가한 후 스팀증탕을 한 후 여과하여 황색의 오일상 물질을 얻고 이를 다시 유기용매를 사용하여 침전물을 얻는 매우 복잡한 방법을 사용하고 있다. 본 발명에서는 많은 실험을 통하여 멜록시캄을 적절한 유기용매에 가한 후 모노에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민을 멜록시캄과 당량비로 가하면 멜록시캄의 염화물이 침전물로 얻을 수 있음을 알 수 있었다. 이때 사용할 수 있는 유기용매는 멜록시캄의 용해도는 비교적 좋으나 염화물의 용해도가 매우 낮아 염화물 생성 시 침전물로 얻을 수 있는 것은 모두 사용할 수 있으나 이들 중 의약품규제조화를 위한 국제회의(International Conference on Harmonization)에서 비교적 독성이 낮은 용매(Class III)로 분류된 에탄올, 아세톤과 같은 용매를 사용하는 것이 바람직하나 메탄올과 같은 다음 단계(Class II)의 용매도 사용할 수 있다. 멜록시캄의 모노에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민염을 제조하기 위하여는 먼저 멜록시캄을 에탄올, 아세톤 또는 메탄올에 분산시킨 후 멜록시캄과 당량비의 모노에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민을 용액에 가하면 멜록시캄의 염화물이 침전으로 얻어진다. 이 침전물을 여과한 후 세척하고 건조시켜 최종 멜록시캄염화물을 얻을 수 있다. 상기의 방법으로 제조한 멜록시캄염화물들은 캡셀에 충전하여 사용할 수도 있으며 약리활성이 없으며 일반적으로 정제나 캡셀제에 사용하는 붕해제, 결합제, 활택제, 직타용 부형제 등 약제학적으로 사용가능한 다양한 부형제를 혼합하여 정제나 캡셀제 및 기타 경구용 제제를 제조할 수 있다.
- <27> 이하, 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- <28> [실시예 1] 멜록시캄 모노에탄올아민의 제조
- <29> 멜록시캄 1g을 에탄올 7ml에 가한 후 10분 정도 혼합하고 당량비로 멜록시캄과 1:1이 되도록 모노에탄올아민을 첨가하였다. 모노에탄올아민을 첨가하면 용액이 일시적으로 투명해졌다가 염화물이 형성되면서 다시 혼탁해진다. 1시간 정도 마그네틱바를 이용하여 혼합한 후 석출된 침전물을 여과한다. 여과지에 남아 있는 침전물을 소량의 헥산으로 세척한 후 건조한다. 잔류 용매를 보다 빠르게 제거하기 위하여 진공건조오븐에서 감압하에 건조할 수도 있다. 상기의 물질이 멜록시캄 모노에탄올아민염임을 확인하기 위하여 원소분석과 시차열분석을 실시하였다. 멜록시캄의 융점은 256.2도에서 나타난 반면 상기 침전물은 193.4도와 231.2도에서 융점이 나타났다. 이는 2가지의 결정다형이 혼재하고 있음을 시사한다. 원소분석의 결과는 이론치와 거의 일치하여 멜록시캄 모노에탄올아민염이 형성되었음을 알 수 있었다.
- <30> [실시예 2] 멜록시캄 디에탄올아민의 제조
- <31> 멜록시캄 1g을 아세톤 50ml에 가한 후 15분 정도 혼합하고 당량비로 멜록시캄과 1:1이 되도록 디에탄올아민을 첨가한다. 디에탄올아민을 첨가하면 용액이 일시적으로 투명해졌다가 염화물이 형성되면서 다시 혼탁해진다. 1시간 정도 마그네틱바를 이용하여 혼합한 후 석출된 침전물을 여과한다. 여과지에 남아 있는 침전물을 소량의 헥산으로 세척한 후 건조한다. 잔류 용매를 보다 빠르게 제거하기 위하여 진공건조오븐에서 감압하에 건조할 수도 있다. 상기의 물질이 멜록시캄 디에탄올아민염임을 확인하기 위하여 원소분석과 시차열분석을 실시하였다. 멜록시캄의 융점은 256.2도에서 나타난 반면 상기 침전물은 181.3도에서 융점이 나타났다. 또한 원소분석의 결과가 이론치와 거의 일치하여 멜록시캄 디에탄올아민염이 형성되었음을 알 수 있었다.
- <32> [실시예 3] 멜록시캄 트리에탄올아민의 제조
- <33> 멜록시캄 1g을 메탄올 7ml에 가한 후 15분 정도 혼합하고 당량비로 멜록시캄과 1:1이 되도록 트리에탄올아민을 첨가한다. 트리에탄올아민을 첨가하여도 용액이 투명해지지는 않지만 염화물은 형성된다. 1시간 정도 마그네틱바를 이용하여 혼합한 후 석출된 침전물을 여과한다. 여과지에 남아 있는 침전물을 소량의 헥산으로 세척한 후 건조한다. 잔류 용매를 보다 빠르게 제거하기 위하여 진공건조오븐에서 감압하에 건조할 수도 있다. 상기의 물질이 멜록시캄 트리에탄올아민염임을 확인하기 위하여 원소분석과 시차열분석을 실시하였다. 멜록시캄의 융점은 256.2도에서 나타난 반면 상기 침전물은 213.6도에서 융점이 나타났다. 또한 원소분석의 결과가 이론치와 거의 일치하여 멜록시캄 트리에탄올아민염이 형성되었음을 알 수 있었다.
- <34> 상기 실시예 1-3의 물성을 멜록시캄과 비교한 결과 다음과 같이 수용액에서는 용해도가 약 5-10배 정도 증가하였으며 다른 다수의 지용성 용매에서도 용해도가 크게 증가한 것을 볼 수 있다.

표 1

<35>

용매	멜록시캅	모노에탄올아민염	디에탄올아민염	트리에탄올아민염
	용해도 (mg/ml)			
인산염완충액 pH=7.4	0.74±0.06	8.36±0.44	8.23±1.61	4.36±0.09
Cineole	0.07±0.01	0.10±0.01	0.10±0.02	0.06±0.01
PEG-12 palm kernel glycerides	4.61±0.51	47.25±1.72	3.89±0.08	1.15±0.12
PEG-8 glyceryl linoleate	0.76±0.13	33.47±0.23	0.74±0.07	0.15±0.02
Sorbitan monooleate	0.50±0.13	14.75±0.77	1.96±0.22	0.40±0.07
PEG-20 evening primrose glycerides	7.26±0.73	9.28±1.54	7.10±0.29	3.64±0.11
PEG-20 almond glycerides	3.10±0.21	79.61±2.35	8.88±0.93	5.02±0.34
Propylene glycol	0.28±0.05	10.02±0.59	17.13±0.43	5.18±0.36
Polyglyceryl-3 oleate	0.53±0.08	12.24±0.04	1.11±0.07	0.15±0.01
PEG-60 almond glycerides	8.45±0.31	8.45±0.1	7.72±0.04	4.86±0.01
PEG 300	3.62±0.06	144.70±0.63	30.00±1.76	2.86±0.01
PEG sorbitan monolaurate	8.17±0.76	8.67±2.22	9.71±0.90	4.07±0.006
Crodamol® IPM ¹⁾	0.08±0.0005	0.01±0.0003	0.002±0.0007	0.0002±0.0001
Propylene glycol caprylate/capratae	0.27±0.01	0.20±0.004	0.003±0.0005	0.002±0.0008
PEG-8 glyceryl caprylate/capratae	2.75±0.03	175.77±15.39	4.29±0.09	0.95±0.10
PEG sorbitan monooleate	5.42±0.03	137.54±2.39	8.45±0.001	3.18±0.001
PPG 400	0.74±0.05	6.51±0.52	0.18±0.06	0.16±0.007

<36> 1) Crodamol® IPM 제조판매원; Croda Inc., Parsippany, NJ, USA

<37> 또한 멜록시캅과 그 염들의 적외부흡수스펙트럼을 비교해보면 도 4와 같이 3291 cm⁻¹에서 나타나는 -OH나 -NH에 의한 피크가 이동하거나 광범위하게 퍼지는 모양을 관찰할 수 있다. 이는 멜록시캅이 에탄올아민류와 염을 형성하기 때문에 나타나는 현상이다.

<38> [실시예 4-15]

<39> 실시예 1-3에서 제조한 멜록시캅 모노에탄올아민염, 멜록시캅 디에탄올아민염 또는 멜록시캅 트리에탄올아민염과 하기 표와 같은 성분과 비율로 혼합한 후 압축하여 정제로 제조한다. 실시예 4-6과 10-12는 멜록시캅으로 7.5 mg에 해당하는 멜록시캅염을 사용하였으며 실시예 7-9와 13-15는 멜록시캅으로 15 mg에 해당하는 멜록시캅염을 사용하였다.

표 2

<40>

성분명	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9
멜록시캅 모노에탄올아민염	8.8 mg	-	-	17.6 mg	-	-
멜록시캅 디에탄올아민염	-	9.7 mg	-	-	19.5 mg	-

멜록시캄 트리에탄올아민염	-	-	10.7 mg	-	-	21.4 mg
미결정형셀룰로스	100 mg	100 mg	100 mg	125 mg	125 mg	125 mg
유당	42.5 mg	42.5 mg	42.5 mg	42.5 mg	42.5 mg	42.5 mg
콜리돈 씨엘	49 mg	49 mg	49 mg	29 mg	29 mg	29 mg
셀락토스	-	-	-	-	-	-
마그네슘스테아레이트	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg

표 3

<41>

성분명	실시에 10	실시에 11	실시에 12	실시에 13	실시에 14	실시에 15
멜록시캄 모노에탄올아민염	8.8 mg	-	-	17.6 mg	-	-
멜록시캄 디에탄올아민염	-	9.7 mg	-	-	19.5 mg	-
멜록시캄 트리에탄올아민염	-	-	10.7 mg	-	-	21.4 mg
미결정형셀룰로스	50 mg	50 mg	50 mg	80 mg	80 mg	80 mg
유당	42.5 mg	42.5 mg	42.5 mg	55 mg	55 mg	55 mg
콜리돈 씨엘	49 mg	49 mg	49 mg	29 mg	29 mg	29 mg
셀락토스	50 mg	50 mg	50 mg	20 mg	20 mg	20 mg
마그네슘스테아레이트	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg

<42>

[비교예 1]

<43>

실시에 7과 동일하나 멜록시캄 모노에탄올아민염 대신 멜록시캄 7.5 mg을 사용한다.

<44>

[실험예 1]

<45>

멜록시캄 50 mg과 멜록시캄으로 50 mg에 상응하는 멜록시캄 모노에탄올아민염, 멜록시캄 디에탄올아민염, 멜록시캄 트리에탄올아민염을 각각 캡셀에 넣고 용출속도를 비교하였다. 대한약전에 규정된 용출시험기를 사용하였으며 패들법을 사용하여 pH 6.8 인산염 완충액을 사용하여 용출속도를 비교한 결과 모든 멜록시캄염이 멜록시캄보다 빠른 용출속도를 나타냈으며 멜록시캄염 중에서는 멜록시캄 디에탄올아민염, 멜록시캄 모노에탄올아민염, 멜록시캄 트리에탄올아민염 순으로 용출이 빠르게 이루어졌다.

<46>

[실험예 2]

<47>

실시에 4-6과 비교예 1의 용출속도를 비교하기 위하여 대한약전에 규정된 용출시험기를 사용하였다. 패들법을 사용하여 pH 6.8 인산염 완충액을 사용하여 용출속도를 비교한 결과 실시에 4-6 모두 비교예 1보다 빠르게 나타났다.

<48>

[실험예 3]

<49>

실시에 1-3의 멜록시캄염과 멜록시캄의 경구 흡수를 비교하기 위하여 280-300 g 되는 스프라그돌리(Sprague-Dawley) 레트 숫컷을 사용하였다. 본 실험은 동물사용에 관한 국제적 규약에 따라 실행하였다. 실험 전날 밤은 물을 제외한 사료 공급을 중단시켰으며 실험동물을 4개의 군으로 나누어 각각 멜록시캄으로 체중 1 Kg당 10 mg 되도록 멜록시캄, 멜록시캄 모노에탄올아민염, 멜록시캄 디에탄올아민염 및 멜록시캄 트리에탄올아민염을 경구 투여하고 경구투여 후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에 채혈하여 고속액체크로마토그래피를 이용하여 멜록시캄의 농도를 측정하였다. 시험 결과는 도 3과 같으며 멜록시캄에 비하여 멜록시캄 모노에탄올아민염, 멜록시캄 디에탄올아민염 및 멜록시캄 트리에탄올아민염 모두 흡수속도가 크게 개선되어 최대혈중농도에 도달하는 시간이 멜록시캄의 경우 8.5시간임에 비하여 모노에탄올아민염, 멜록시캄 디에탄올아민염의 경우 1시간 이내로 짧아졌으며 멜록시캄 트리에탄올아민염의 경우 2.2시간으로 나타났다. 또한 초기 흡수속도를 나타내는 투여 후 4시간까지의 혈중농도-시간 곡선의 면적이 모든 멜록시캄염에서 증가하였다.

발명의 효과

<50>

상술한 바와 같이 비스테로이드성 소염진통 활성성분으로 멜록시캄 모노에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민염을 사용함으로써 용해도를 높일 수 있고 생체막 투과도를 향상시켜 작용 발현 시간을 단축시킬 수 있

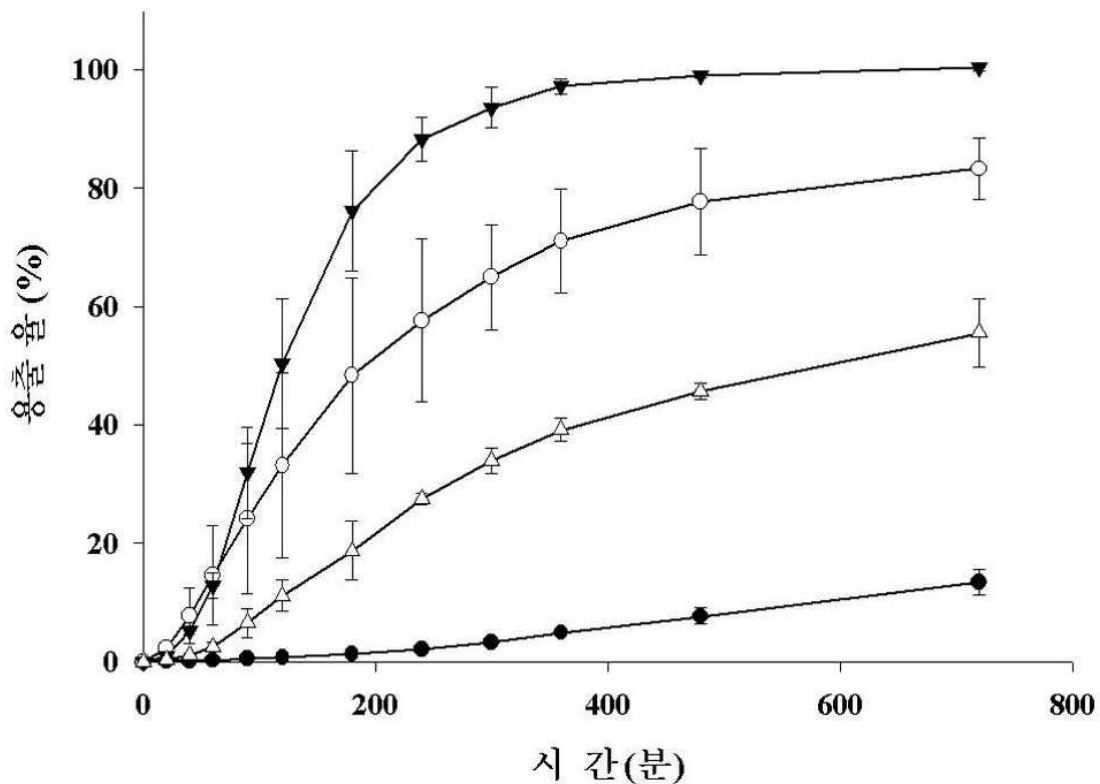
다. 이러한 멜록시캄 염화물을 함유하는 경구용 제제는 환자의 통증을 신속하게 경감시킬 수 있으며 높은 용해도를 이용하여 주사용 제제로도 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

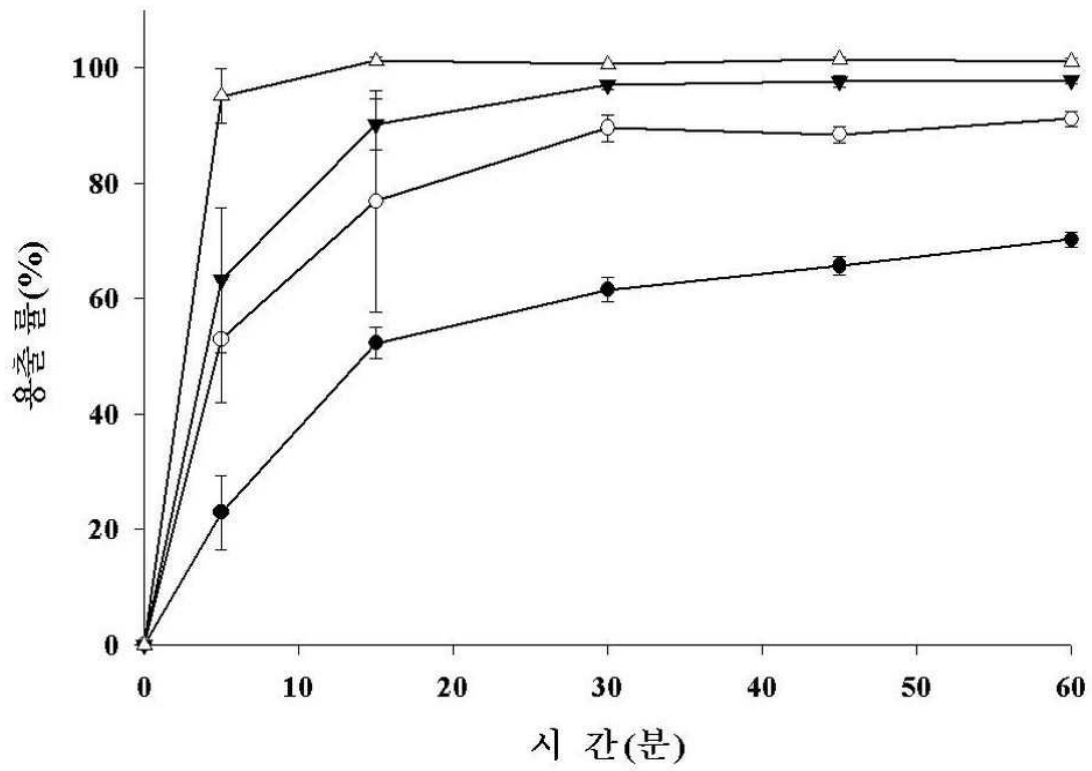
- <1> 제 1도는 pH 6.8 인산염완충액에서 멜록시캄으로 50mg에 해당하는 활성성분을 캡셀에 충전한후 멜록시캄 모노에탄올아민, 멜록시캄 디에탄올아민 및 멜록시캄 트리에탄올아민의 용출속도를 멜록시캄과 비교한 것이다.
- <2> (멜록시캄(●) 멜록시캄 모노에탄올아민염(○) 멜록시캄 디에탄올아민염(▼) 멜록시캄 트리에탄올아민염(△). 각 점은 평균±편차를 나타낸다.)
- <3> 제 2도는 pH 6.8 인산염완충액에서 실시예 4~6과 비교예1의 용출속도를 비교한 것이다.
- <4> (멜록시캄(●) 멜록시캄 모노에탄올아민염(○) 멜록시캄 디에탄올아민염(▼) 멜록시캄 트리에탄올아민염(△). 각 점은 평균±편차를 나타낸다.)
- <5> 제 3도는 본 발명에 따른 멜록시캄 모노에탄올아민염, 멜록시캄 디에탄올아민염 및 멜록시캄 트리에탄올아민염을 레트(rat)에 경구 투여후 시간에 따른 혈중농도를 멜록시캄과 비교한 것이다.
- <6> (멜록시캄(■), 멜록시캄 모노에탄올아민염(▼), 멜록시캄 디에탄올아민염(△), 및 멜록시캄 트리에탄올아민염(○). 각 점은 평균±편차를 나타낸다.)
- <7> 제 4도는 멜록시캄과 멜록시캄 모노에탄올아민염, 멜록시캄 디에탄올아민염 및 멜록시캄 트리에탄올아민염의 적외흡수스펙트럼을 비교한 것이다.
- <8> (MX-MEA: 멜록시캄모노에탄올아민염, MX-DEA: 멜록시캄디에탄올아민염, MX-TEA: 멜록시캄트리에탄올아민염.)

도면

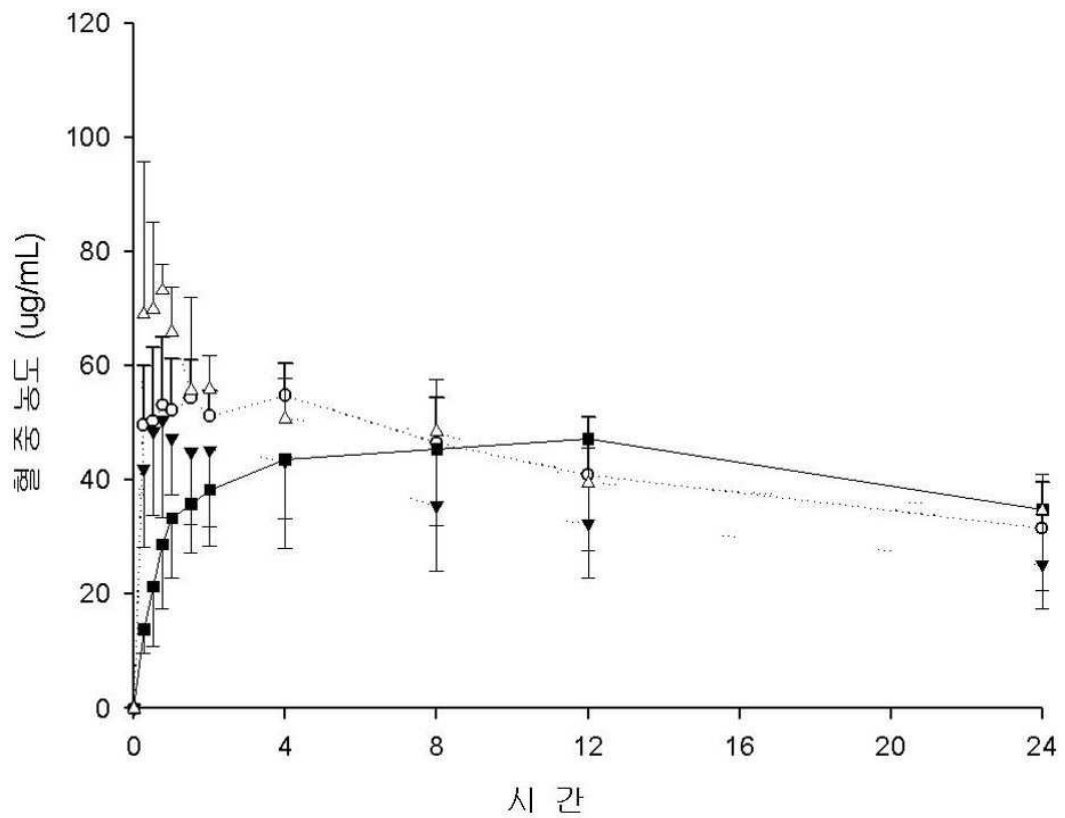
도면1



도면2



도면3



도면4

